

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-91995

⑪ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 H 19/06  
// A 61 K 31/70

識別記号  
ABC  
ADU  
ADY

庁内整理番号  
7252-4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)6月8日  
発明の数 3  
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑭ スクレオシド-5'-O-モルホリノアシルエステルおよびその製造法

⑮ 特 願 昭56-80228

⑯ 出 願 昭56(1981)5月28日

優先権主張 ⑰ 1980年11月26日 ⑱ 米国(US)  
⑲ 210796

⑳ 発 明 者 遠藤武  
富山県中新川郡上市町広野975番地

㉑ 発 明 者 酒井克美  
富山県中新川郡上市町柿沢新593番地の6

㉒ 発 明 者 長清秋  
富山県中新川郡上市町横法音寺1番地の2 雇用促進住宅上市宿舎1号棟402号

㉓ 発 明 者 稲本吉孝  
滑川市稲泉463番地

㉔ 発 明 者 勅使川原晴彦  
富山県中新川郡上市町広野975番地

㉕ 出 願 人 富士化学工業株式会社  
富山県中新川郡上市町横法音寺55

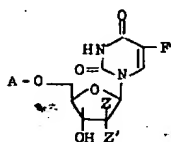
㉖ 代 理 人 弁理士 南孝夫

明 細 書

1. 発明の名称 スクレオシド-5'-O-モルホリノアシルエステルおよびその製造法

2. 特許請求の範囲

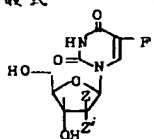
1) 一般式



(式中 A は  $\alpha$  位又は  $\omega$  位にモルホリノ基を有する飽和脂肪酸のアシル基であり、Z 及び Z' は H 又は OH であるが、Z 及び Z' が同時に OH であることはない)

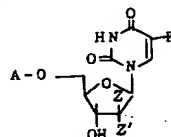
で表わされるスクレオシド-5'-O-モルホリノアシルエステル誘導体。

2)  $\alpha$  位又は  $\omega$  位にモルホリノ基を有する飽和脂肪酸と一般式



(式中 Z 及び Z' は H 又は OH であるが、Z 及び Z' が同時に OH であることはない)

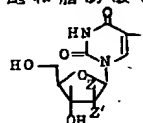
で表わされるスクレオシドとをエステル化反応によりエステル結合させることを特徴とする一般式



(式中 A は  $\alpha$  位又は  $\omega$  位にモルホリノ基を有する飽和脂肪酸のアシル基であり、Z 及び Z' は前記の定数を有する)

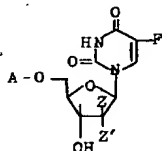
で表わされるスクレオシド-5'-O-モルホリノアシルエステルの製造法。

3)  $\alpha$  位又は  $\omega$  位にモルホリノ基と置換し得る基を有する飽和脂肪酸と一般式



(式中 Z 及び Z' は H 又は OH であるが、Z 及び Z' が同時に OH であることはない)

で表わされるヌクレオシドとをエステル化反応によりエステル結合させ、次いで前記のモルホリノ基と置換し得る基をモルホリノ基に変換することを特徴とする一般式

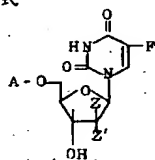


(式中Aは $\alpha$ 位又は $\omega$ 位にモルホリノ基を有する飽和脂肪酸のアシル基を表し、又Z及びZ'は前述の定義を有する)

で表わされるヌクレオシド-5'-O-モルホリノアシルエステル誘導体の製造法。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式



(式中Aは $\alpha$ 位又は $\omega$ 位にモルホリノ基を有す

酸とモルホリンとから常法によつて得られ、それをそのままの形か又はそのハライドや混合酸無水物の様な反応性誘導体に変えた上で前記のエステル化反応に供せられる。

また、他の一方の出発原料である相当するヌクレオシド、すなわち、5-フルオロウリジン、5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、1- $\beta$ -D-アラビノフラノシル-5-フルオウラシルなどは、いずれも既知物質である。これらは通常は、副反応を防止する為にその5'位以外のOH基を常法により保護基によつて保護した形で反応に供することができる。その際の保護基はエステル化後に容易に除去し得る基であればよく特定されるものではない。これを例示すると、インプロピリデン、エトキシエチリデン、ベンジリデン等のアルキリデン基である。

$\alpha$ 位又は $\omega$ 位にモルホリノ基を有する飽和脂肪酸と相当するヌクレオシド又はその5'位以外のOH基を保護したヌクレオシドとをエステル結合させるには、常法により例えば、両者を無水

る飽和脂肪酸のアシル基であり、Z及びZ'はH又はOHであるが、Z及びZ'が同時にOHであることはない)

で表わされるヌクレオシド-5'-O-モルホリノアシルエステル誘導体及びその製造法に関する。

本発明に係る前記式で表わされるヌクレオシド誘導体はいずれも新規化合物であつて、抗癌性腫瘍剤、抗ウイルス剤、免疫抑制剤として有用な医薬用物質である。

本発明に係る上記のヌクレオシド誘導体は、相当するヌクレオシドと $\alpha$ 位又は $\omega$ 位にモルホリノ基を有する飽和脂肪酸とをヌクレオシドの5'位においてエステル化反応によりエステル結合させることにより得られる。このエステル化の方法それ自体は通常よく知られたエステル化法ならびにその変法いづれでも良く特定されない。

出発原料の一つである $\alpha$ 位又は $\omega$ 位にモルホリノ基を有する飽和脂肪酸は、 $\alpha$ 位又は $\omega$ 位にモルホリノ基と置換し得る基を有する飽和脂肪

酸中で塩基性化合物と縮合剤との存在下に40℃以下で反応させる。

この際溶媒としては無水の非プロトン性溶媒が用いられるがその例としてはベンゼン、トルエン、キシレン、ハロゲン化炭化水素例えばジクロルメタン、クロロホルム、モノクロルエタン、ジクロルエタン、トリクロルエタン等、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ピリジン、ニトロメタン等があげられる。

上記の塩基性化合物としてはトリアルキルアミン、ピリジン、ピコリン、ルチジン等の3級アミン又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸バリウム等の無機塩基を用いることが出来るが、ピリジンを用いると溶媒を兼ねることも出来るという利点がある。

縮合剤としてはp-トルエンスルフォニルクロリド、トリイソプロピルベンゼンスルフォニルクロリド、メタンスルフォニルクロリド等のアリールスルフォニルクロリド又はアルキルスルフォニルクロリドやジシクロヘキシルカーボ

ジイミド、チオニルクロリド、オキシ塩化炭等を用いることが出来る。

反応における各物質の使用モル比は、通常は例えばヌクレオシド1モルに対し $\alpha$ 位又は $\omega$ 位にモルホリノ基を有する飽和脂肪酸、塩基性化合物、縮合剤、各1~3モル程度である。

反応は40℃以下で行われ、通常、1~44時間で完結する。

なお、 $\alpha$ 位又は $\omega$ 位にモルホリノ基を有する飽和脂肪酸を反応性誘導体として用いる場合は上に述べた縮合剤は不要である。

生成する目的化合物はクロマトグラフ法等により精製される。

5'位以外のOH基を保護したヌクレオシドを用いてエステル化反応を行う場合は生成した物質を適当な方法により分離した後、その保護基を除去して目的とする化合物を得る。

この保護基を除去する反応は常法により、溶媒中で酸の存在下に40℃以下で行われる。この際用いられる酸としては塩酸、硫酸等の鉱酸

ゲン化するハロゲン化剤によりハロゲン化するか、 $\alpha$ 位又は $\omega$ 位に水酸基を有する炭素原子数2~10の飽和脂肪酸を常法によりハロゲン化水素酸又はパラトルエンスルホン酸やメタンスルホン酸のクロリドで処理することにより得られる。

$\alpha$ 位又は $\omega$ 位に水酸基を有する上記の飽和脂肪酸ならびにその製法は概ね知られているが、製法が直接文献に記載されていないものについては既知の類似反応を用いる方法により得ることが出来る。

$\alpha$ 位又は $\omega$ 位にモルホリノ基と置換し得る基を有する飽和脂肪酸とヌクレオシドとのエステル化反応は、前述のエステル化反応と同様のエステル化法によつて行うことが出来る。

この場合、生成したエステルは適当な方法で分離した後、それが有しているモルホリノ基と置換し得る基をモルホリノ基に変換する。

この変換の際の反応はジクロルメタン、クロロホルム、ジクロルエタン、トリクロルエタン、ジオキサン、ジメチルフォルムアミド、イソプロパノール等の溶媒中でモルホリンと加熱する

や、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸があげられ、溶媒としてはプロトン性溶媒例えば水、メタノール、エタノール、ギ酸、酢酸等又はこれらの混合物があげられる。場合によつては非プロトン性溶媒を組合せて使用しても良い。反応時間は通常30分~20時間である。

生成する目的化合物はクロマトグラフ法等により精製される。

本発明に係る前記のヌクレオシド誘導体は、また、 $\alpha$ 位又は $\omega$ 位にモルホリノ基と置換し得る基を有する飽和脂肪酸とヌクレオシドとをエステル化反応により、エステル結合させ、次いで該モルホリノ基と置換し得る基をモルホリノ基に変換することによつても得ることができる。

この場合、上記の飽和脂肪酸の有するモルホリノ基と置換し得る基としては、例えばBr、I、Clの如きハロゲンや $-\text{OSO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 等の如きスルホン酸エステル基等があげられる。

これらの基を有する脂肪酸は、炭素原子数2~10の飽和脂肪酸を、カルボン酸の $\alpha$ 位をハロ

ことにより容易に行うことができる。

生成した目的物質はクロマトグラフ法等により精製される。

5'位以外のOH基を保護したヌクレオシドを用いて上記のエステル化反応を行つた場合には、前述のモルホリノ基への変換反応を行つた後、保護基を除去するのが良い。この場合の保護基の除去の方法も既に述べた場合と同様にして行うことができる。

以下に本発明の実施例を記す。

#### 実施例 1

5'-O-(5-モルホリノペンタノイル)-5-フルオロウリジン；

5-モルホリノペンタン酸塩酸塩2.96g(13.2mmol)のピリジン溶液(30ml)に2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド4.2g(13.9mmol)を加え、室温で15分間撹拌したのち、これに、2',3'-O-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン2.00g(6.62mmol)を加えた。室温で18時間撹拌したのち、反応

液を減圧で濃縮し、残留分をクロロホルム(50 ml)と8%の炭酸カリウム水溶液(50 ml)に分配した。水層をクロロホルム(50 ml×5)で抽出したのちクロロホルム層を合し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  使用)濃縮後、残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム、2%のメタノールを含むクロロホルム)により分離精製すると5'-O-(5-モルホリノペンタノイル)-2',3'-O-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン1.17gが得られた。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm : 7.48(d, 1H,  $\text{H}_6$ ), 5.73(bs, 1H,  $\text{H}_1'$ ), 3.7(m, 4H, o-メチレンプロトン), 2.45(m, 8H, メチレンプロトン), 1.56, 1.35(s, s, m, 10H, メチレンプロトン, メチルプロトン)

上記で得られたエステル1.00g(2.12 mmol)を90%トリフルオロ酢酸水溶液(10 ml)に溶かし室温で30分間放置した。反応液を減圧で濃縮し、残留分をピリジン-クロロホルム(1:1, 50 ml)と3%の炭酸カリウム水溶液(50 ml)に分配した。水層をピリジン-クロロホルム

(40 ml)よりなる懸濁液にクロルアセチルクロライド1.62g(14.3 mmol)のジクロルエタン(20 ml)溶液を-5℃~0℃で滴下し、2時間かくはんした。この反応液に氷水(40 ml)を加え、有機層を分離し、水層をクロロホルム(20 ml×2)で抽出した。有機層を集め2%炭酸水素ナトリウム(50 ml×2),  $\text{H}_2\text{O}$ (50 ml×2)で洗い、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  使用)後、減圧で濃縮した。残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム-四塩化炭素(2:1)〕で分離精製すると、5'-O-クロルアセチル-2',3'-O-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン2.25g(90%)が無晶系粉末として得られた。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm : 1.36(1.3H, s, メチルプロトン), 1.57(3H, s, メチルプロトン), 4.14(2H, s, メチレンプロトン), 5.72(1H, bd,  $\text{H}_1'$ ), 7.51(1H, d,  $\text{H}_6$ )

b) 5'-O-クロルアセチル-2',3'-O-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン2.0g(5.3 mmol)とモルホリン1.84g(21.2 mmol)

(1:1, 50 ml×2)で抽出したのち、有機層を合し、乾燥濃縮した。残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム、3%メタノールを含むクロロホルム)により分離精製すると5'-O-(5-モルホリノペンタノイル)-5-フルオロウリジン0.51gが無色の固体として得られた。

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm : 7.85(d, 1H,  $\text{H}_6$ ), 5.81(bs, 1H,  $\text{H}_1'$ ), 3.7(m, 4H, メチレンプロトン), 2.4(m, 8H, メチレンプロトン), 1.65(m, 4H, メチレンプロトン)

元素分析 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_8\text{P} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$  として)

	C	H	N
実測値	47.23	6.38	9.49
理論値	47.16	6.38	9.18

#### 実施例 2

5'-O-モルホリノアセチル-5-フルオロウリジン

a) 2',3'-O-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン2.00g(6.62 mmol), 2,6-ルチジン2.00g(18.7 mmol), ジクロルエタン

をクロロホルム(50 ml)に溶かし、4時間加熱還流した。反応液を1.5%の炭酸カリ水溶液で洗浄し、水層をクロロホルム(50 ml×4)で抽出したのちクロロホルム層を合した。有機層を乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  使用)濃縮後残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム、2%のメタノールを含むクロロホルム)で分離精製すると5'-O-モルホリノアセチル-2',3'-O-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン2.07gが得られた。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm : 1.35, 1.55(3H×2, s, s, メチルプロトン), 2.6(4H, m, メチレンプロトン), 3.3(2H, s, メチレンプロトン), 3.75(4H, m, メチレンプロトン), 5.7(1H, bs,  $\text{H}_1'$ ), 7.5(1H, d,  $\text{H}_6$ )

上記で得られたエステル2.0g(4.66 mmol)を90%トリフルオロ酢酸水(15 ml)に溶かし室温で1時間放置した。反応液を減圧で濃縮し、残留分を5%の炭酸カリウム水20 mlに冷却下に溶かし、クロロホルム-ピリジン(3:2, 50 ml×5)で抽出した後、有機層を

乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  使用) 濃縮した。残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (4%メタノールを含むクロロホルムから12%のメタノールを含むクロロホルムの直線濃度勾配) で分離精製すると5'-0-モルホリノアセチル-5-フルオロウリジン0.85g (4.6%) が無色の粉末状固体として得られた。

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm: 2.6 (4H, m, メチレンプロトン), 3.34 (s, メチレンプロトン), 3.7 (4H, m, メチレンプロトン), 5.84 (1H, bd,  $\text{H}_1'$ ), 7.91 (1H, d,  $\text{H}_6$ )

質量分析: 389 ( $\text{M}^+$ ) 248, 130, 87

元素分析: ( $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_8 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$  として)

	C	H	N
実測値:	44.74	4.93	10.31
理論値:	45.23	5.31	10.55

#### 実施例 3

5'-0-(2-モルホリノプロピオニル)-5-フルオロウリジン:

a) 2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン2.00g (6.62mmol) の無水ピリジン

2%の炭酸カリウム水溶液 (30ml) で洗浄した後、水層をクロロホルム (40ml $\times$ 3) で抽出し、クロロホルム層を台した。クロロホルム層を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  使用) 後減圧で濃縮し残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1%のメタノールを含むクロロホルム) により分離精製すると5'-0-(2-モルホリノプロピオニル)-2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン1.80g が得られた。  
NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 7.49 (d, 1H,  $\text{H}_6$ ), 5.71 (bd, 1H,  $\text{H}_1'$ ), 3.7 (m, 4H, メチレンプロトン), 2.6 (m, 4H, メチレンプロトン), 1.57 (s, 3H, メチルプロトン), 1.36 (s, メチルプロトン), 1.30 (d, メチルプロトン)

上に得たエステル1.75gを90%トリフルオロ酢酸 (10ml) に溶かし、室温で1時間放置した。反応液を減圧で留去した後、残留分を5%の炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml) に冷却下で溶かし、クロロホルム-ピリジン (3:1, 50ml $\times$ 5) で抽出した後、有機層を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  使用) 濃縮した。残留分をシリカ

ン (30ml) 溶液に0℃で、激しく攪拌しながら $\alpha$ -プロモプロピオニルクロライド1.71g (10mmol) を滴下 (約10分) したのち、室温で約1時間攪拌した。減圧で溶媒を除き、残留分をクロロホルム (100ml) に溶かし、氷水 (100ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100ml) にて順次洗ったのちクロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥し、通過した後濃縮すると5'-0-(2-プロモプロピオニル)-2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン2.68g が得られた。(NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 7.45 (d, 1H,  $\text{H}_6$ ), 5.78 (d, 1H,  $\text{H}_1'$ ), 1.68 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ -CH), 1.54 (s, 3H, イソプロピリデンメチルプロトン), 1.36 (s, 3H, イソプロピリデンメチルプロトン)。)

b) 5'-0-(2-プロモプロピオニル)-2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン、1.98g (4.53mmol) のクロロホルム溶液 (40ml) にモルホリン1.50g (17.2mmol) を加えたのち7時間加熱還流した。反応液を

ゲルカラムクロマトグラフィー (2~8%メタノールを含むクロロホルムの直線濃度勾配) で分離精製すると、5'-0-(2-モルホリノプロピオニル)-5-フルオロウリジン0.85g (5.34%) が無色の粉末状固体として得られた。

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm: 1.33 (3H, d, メチルプロトン), 2.6 (4H, m, メチレンプロトン), 3.7 (4H, m, メチレンプロトン), 5.87 (1H, bd,  $\text{H}_1'$ ), 7.88 (1H, d,  $\text{H}_6$ )

質量分析: 403 ( $\text{M}^+$ ) 274, 130, 87

元素分析 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_8 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$  として)

	C	H	N
実測値:	46.33	5.49	9.97
理論値:	46.60	5.62	10.19

#### 実施例 4

5'-0-(2-モルホリノプロピオニル)-2'-デオキシ-5-フルオロウリジン  
2'-デオキシ-5-フルオロウリジン1.5g (6.09mmol) をピリジン (100ml) に溶かし、40℃に冷却した。次いでこれに2-プロモ

プロピオニルクロリド 1.60g (9.33 mmol) のジクロロノタン溶液 (20 ml) を滴下した。反応液にインプロピルアルコール (2 ml) を加え減圧で濃縮し、残留分をシリカゲルクロマトグラフィー (1~4 名のメタノールを含むクロロホルムの直線濃度勾配) により分離精製すると 5'-0-(2-プロモプロピオニル)-2'-デオキシ-5-フルオロウリジン 1.2g (51.7%) が得られた。

NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ ppm : 1.70(3H, d, メチルプロトン), 2.30(2H, m, H<sub>2</sub>'), 6.25(1H, t, H<sub>1</sub>'), 7.78(1H, d, H<sub>6</sub>)

上記で得られたエステル 0.97g (2.55 mmol) をジオキサン (20 ml) に溶かし、モルホリン 0.89g (10.18 mmol) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を冷却後、沈殿物を濾別し、母液を減圧で濃縮した。残留分をシリカゲルクロマトグラフィー (1~4 名のメタノールを含むクロロホルムの直線濃度勾配) により分離精製すると、5'-0-(2-モルホリノプロピオニル)-2'-デオキシ-5-フルオロウリジン 0.80g

(8.2%) が無晶形粉末として得られた。

NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ ppm : 1.35(3H, d, メチルプロトン), 2.32(2H, t, H<sub>2</sub>'), 2.60(4H, m, メチレンプロトン), 3.70(4H, m, メチレンプロトン), 6.27(1H, t, H<sub>1</sub>'), 7.85(1H, d, H<sub>6</sub>)

質量分析 : 385 (M<sup>+</sup>), 256, 129

元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>P · 0.5 H<sub>2</sub>O として)

	C	H	N
実測値	48.74	5.84	10.63
理論値	48.48	5.85	10.60

特許出願人 富士化学工業株式会社

代理人 井理士 南 孝 夫